

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

O 126 666
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21)

Numéro de dépôt: 84400806.0

(51) Int. Cl.⁹: **A 23 L 1/30, A 61 K 37/18**

(22) Date de dépôt: 20.04.84

(30) Priorité: 20.04.83 FR 8306444

(71) Demandeur: ROUSSEL-UCLAF, 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR)

(43) Date de publication de la demande: 28.11.84
Bulletin 84/48

(72) Inventeur: Mendy, François, 24, quai du 4 Septembre, F-92100 Boulogne (FR)

(84) Etats contractants désignés: AT BE CH DE FR GB IT LI
LU NL SE

(74) Mandataire: Fritel, Hubert et al,
ROUSSEL-UCLAF 111, route de Noisy Boîte Postale no. 9, F-93230 Romainville (FR)

(54) Nouvelles compositions utilisables en diététique, réanimation et thérapeutique, renfermant une fraction protéique à base de 3 types de minipeptides et leurs applications.

(57) La présente demande a pour objet des compositions contenant des glucides, des vitamines, des sels minéraux, une fraction lipidique, une fraction protéique, celle-ci renfermant les 3 types de minipeptides suivants:

- minipeptides de lactosérum,
- minipeptides de caséine totaux,
- minipeptides de caséine sans phosphopeptides.

Ces compositions peuvent être utilisées comme aliment ou supplément alimentaire répondant à des besoins spécifiques nutritionnels et comme médicament.

EP 0 126 666 A1

et 0034083.

Ces deux brevets indiquent, en premier lieu, comment les minipeptides de caséine totaux sont obtenus par hydrolyse enzymatique des phosphocaséinates de cations monovalents ou 5 bivalents. Puis, ces 2 brevets décrivent les différentes étapes permettant de séparer à partir des minipeptides de caséine totaux, les phosphopeptides d'une part, et les minipeptides sans phosphopeptides d'autre part.

De nombreux produits à base de minipeptides utilisés 10 en diététique ou en thérapeutique et plus particulièrement, en nutrition thérapeutique existent déjà sur le marché. Ces produits possèdent une fraction protéique contenant, en proportions variables, des acides aminés libres et des minipeptides à chaînes plus ou moins longues. Il y a quelques années, 15 n'existaient que des produits à base d'acides aminés, mais, de plus en plus, on préfère des produits à base de petits peptides. En effet, les produits à base d'acides aminés sont toujours hyper-osmolaires, et ainsi, conduisent souvent à des intolérances digestives. Des recherches cliniques, comme 20 par exemple, celles de SILK D., PERRETT D., CLARK M., "Intestinal transport of two dipeptides containing the same two neutral amino acids in man," Clin. Sci. Mol. Med. 45 : 291-299, 1973, ont montré, de plus, la meilleure absorption des petits peptides par rapport aux acides aminés libres.

25 Le premier avantage des compositions selon l'invention est donc de contenir une fraction protéique ne renfermant que des minipeptides et pratiquement dépourvue d'acides aminés libres (présents dans une proportion inférieure à 15 %).

En outre, les travaux de KEOHANE P., BROWN Barbara, 30 GRIMBLE G., SILK D., "The peptide nitrogen source of elemental diets - comparisons of absorptive properties of five partial enzymic hydrolysates of whole protein," A.S.P.E.N. 6th Clinical Congress, 3-6 février 1982, San Francisco, ont montré la meilleure absorption des petits peptides lorsque ceux-ci proviennent 35 d'un mélange contenant, entre autres, des peptides de caséine et des peptides de lactosérum, par rapport à des peptides ayant une autre origine.

Les compositions selon l'invention présentent le second avantage d'associer des minipeptides, qui par leur nature, 40 sont très bien absorbés par l'organisme.

Le taux de phosphore lié aux protéines ainsi obtenu dans ces compositions est variable et dépend de la proportion de la partie phosphoprotéique contenue dans ces compositions. Pour obtenir un taux de phosphore organique physiologique, 5 la fraction phosphoprotéique doit représenter de préférence de 1 % à 10 % en poids des compositions de l'invention.

Ces précédentes conditions permettent notamment de réaliser une association des 3 types de minipeptides conduisant à des compositions dans lesquelles le taux de phosphore lié 10 aux protéines est au minimum égal à celui présent dans le lait de femme, c'est-à-dire de l'ordre de 1,5 mg par g de protéine et au maximum égal à celui présent dans le lait de vache, c'est-à-dire de l'ordre de 6,6 mg par g de protéine.

La présente invention a donc notamment pour objet des 15 compositions caractérisées en ce que le poids de la fraction protéique représente 1 % à 10 % du poids total et caractérisées en ce que le taux de phosphore lié aux protéines est compris entre 1,5mg par g de protéine et 6,6mg par g de protéine.

Par ailleurs, suivant les quantités respectives des 20 3 types de minipeptides, la distribution en acides aminés des compositions de l'invention est variable. Ainsi, les 3 types de minipeptides associés permettent d'obtenir des aminogrammes différents adaptés à des situations pathologiques spécifiques.

25 L'association des 3 types de minipeptides, notamment en quantités sensiblement égales, dans la fraction protéique des compositions selon l'invention, permet de disposer d'une distribution en acides aminés assurant une efficacité nutritionnelle maximale.

30 La présente invention concerne donc notamment des compositions caractérisées en ce que les 3 types de minipeptides sont présents sensiblement en quantités pondérales équivalentes.

Dans ces conditions, le taux de phosphore lié aux protéines 35 est environ égal à 3 mg/g de protéine.

L'invention concerne donc notamment des compositions caractérisées en ce que le taux de phosphore lié aux protéines est environ égal à 3 mg/g de protéine et tout particulièrement, des compositions caractérisées en ce que la distribution en acides 40 aminés de la fraction protéique est celle donnée ci-après, les chif-

- acide linoléique (=9,6 % de l'A.E.T.),
- acide γ -linoléique (=0,8 % de l'A.E.T.),
- acide α -linoléique (=0,4 % de l'A.E.T.).

Les acides nommés ci-dessus ou leurs dérivés polyinsaturés supérieurs habituels peuvent être ajoutés spécifiquement.

Cette adjonction peut être réalisée par l'addition de triglycérides de synthèse de 2 sortes :

- triglycérides de synthèse en position 1, 2 ou 3 de l'acide linoléique ou γ -linoléique (C18:3 ω 6), de l'acide dihomo α -linoléique (C20:3 ω 6), de l'acide arachidonique (C20:4 ω 6), de l'acide docosatétraénoïque (C22:4 ω 6), ou de l'acide docosapentaénoïque (C22:5 ω 6) ;
- triglycérides de synthèse en position 1, 2 ou 3 de l'acide α -linoléique (C18:3 ω 3), de l'acide eicosatétraénoïque (C20:4 ω 3), de l'acide eicosapentaénoïque (C20:5 ω 3), de l'acide docosahexaénoïque (C22:6 ω 3) ou de l'acide docosapentaénoïque (C22:5 ω 3).

Les compositions de l'invention sont utilisables en diététique, réanimation et thérapeutique.

La demande a ainsi pour objet l'application des compositions telles que définies précédemment comme aliment ou supplément alimentaire répondant à des besoins spécifiques nutritionnels.

Les compositions de l'invention sont utilisables lorsqu'une assistance nutritionnelle post-opératoire est nécessaire. Elles sont aussi utilisables en nutrition pré-opératoire, en particulier lorsqu'un régime sans résidu est souhaité. En effet, les compositions de l'invention sont complètement absorbées dans la partie proximale de l'intestin grêle, ne laissant qu'un résidu fécal minime.

Les compositions de l'invention peuvent aussi être employées en cas de pathologie du tube digestif, et notamment, lorsque la surface intestinale est réduite ou présente des affections pathologiques. C'est le cas par exemple, des affections caractérisées par une inflammation chronique associée à des fistules, ou par un trouble de l'absorption dû à une diminution de la surface de l'intestin grêle. C'est aussi le cas de la maladie de Crohn, des maladies intestinales chroniques.

ou des poches ou des bouteilles plastiques.

Dans les préparations données ci-après en exemples, 1 à 5 g des maltodextrines peuvent être remplacés par du galactose.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention 5 sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

On a préparé la préparation diététique liquide à usage oral ou entéral, de formule suivante :

Composition centésimale

10 - glucides : 13,15 g (maltodextrines)
 - lipides : 3,9 g
 dont - triglycérides à chaîne moyenne.2,2 g
 - huile d'Oenothera.....1,0 g
 - huile de soja.....0,7 g

15 - protéines : 3,15 g
 dont - minipeptides de lactosérum.....1,05 g
 - minipeptides de caséine totaux.1,05 g
 - minipeptides de caséine sans
 phosphopeptide.....1,05 g

20 - vitamines : selon les normes américaines des RDA et des
 ESADDI
 A, D, E, C, B₁, B₂, PP, B₆, B₁₂, acide folique, biotine, B₅,
 K₁, choline ;
 - minéraux : selon les normes américaines des RDA et des
 25 ESADDI
 calcium, phosphore, magnésium, fer, zinc, iode, sodium,
 potassium, chlorure, cuivre, manganèse, sélénium.....0,404 g
 - véhicule QSP.....100 ml.
 - R.D.A. : "Recommended Dietary Allowances"
 30 9ème Edition 1980
 Committee on Dietary Allowances,
 Food and Nutrition Board
 Division of Biological Sciences, National Research Council,
 National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1980

35 - E.S.A.D.D.I. : "Estimated Safe and Adequate Daily Dietary
 Intakes"
 (Nutrition Reviews, Vol 38, N° 8 August 1980, p 291)
 (Journal of The American Dietetic Association, Vol 76, N° 3,
 mars 19).

40 A titre indicatif, la fraction lipidique de cette prépa-

Lorsque la température atteint 65°C, on incorpore :

- 75 kg d'huile d'Onagre,
- 37 kg 50 de lécithine de soja,
- 97 kg 500 de T.C.M.,
- 5 - 37 kg 500 de monostéarate de glycérol.

On laisse sous agitation, débute le refroidissement et ajoute les vitamines E, A, D prédissoutes dans 48 kg 750 d'huile de soja.

Lorsque la température est de l'ordre de 20°C, on débute le premier passage sur la pompe haute pression.

La pression est ajustée à 50 kg/cm² au deuxième étage de la pompe et à 250 kg/cm² au premier.

A la sortie, le produit est récupéré dans la seconde cuve.

15 On procède de cette façon à 4 passages sur la pompe haute pression en passant alternativement d'une cuve à l'autre.

Un contrôle rapide de la taille des Liposomes de l'émulsion peut être effectué au Coulter Counter.

2ème étape : préparation d'une phase amidonnée

20 Le matériel utilisé est constitué :

- d'une cuve en acier inoxydable de 8000 litres munie :
 - d'un dispositif d'agitation,
 - d'un système permettant de faire le vide,
- d'une cuve de 500 litres en acier inoxydable munie :
 - d'une turbine de mélange,
- d'un échangeur à plaque doté de 3 circuits :
 - un chauffage,
 - un refroidissement à 15°C,
 - un refroidissement à 5°C,
- 30 - de 2 pompes centrifuges de 20 m³ / heure.

Le mélangeur étant en circuit fermé avec la cuve, les pompes et l'échangeur, on incorpore 3700 litres d'eau osmosée et on la chauffe à 85°C.

Lorsque cette température est atteinte, on incorpore par 35 le mélangeur 195 kg de féculle déshydratée (1 à 4 % selon la viscosité souhaitée) et on maintient la température à 85°C pendant 30 mn.

A l'issue de cette latence, on abaisse la température à 50°C grâce à la section refroidissement de l'échangeur puis 40 on incorpore successivement :

bouchées aseptiquement (les boîtes et couvercles sont préalablement stérilisés grâce à la vapeur surchauffée).

Etude clinique du produit de l'exemple 1

6 malades, âgés de 15 à 53 ans ont été suivis pendant une période de 14 jours en milieu de réanimation gastro-entérologique. Ces malades présentaient une pathologie gastro-intestinale grave avec une ou plusieurs complications (par exemple : cholécystite aigüe avec pancréatite oedémateuse ; plaie par balle ayant entraînée une plaie duodénale, une plaie du foie, une plaie du côlon droit ; pancréatite aigüe avec syndrome toxi-infectieux).

Le but de cette étude était triple :

- 1) Etudier la tolérance du produit ;
- 2) Evaluer l'absorption ;
- 3) Apprécier l'impact nutritionnel du produit.

Pendant toute la durée de cette étude, les 6 malades ont reçu une alimentation entérale exclusive par sonde à débit continu, 24 heures sur 24.

Cette alimentation était composée exclusivement du produit de l'exemple 1 pour tous les malades, sauf pour un des malades pour lequel une adjonction d'eau de riz a été faite en raison d'un syndrome toxi-infectieux sévère.

Le tableau suivant indique pour chaque malade :

- l'apport énergétique par 24 heures en Kcal,
- le volume de produit de l'exemple 1 administré par 24 heures,
- l'apport quotidien en azote (g/24 h.) correspondant à l'administration du support nutritionnel.

Malade	1	2	3	4	5	6
Apport énergétique Kcal/24 h.	4125	4125	4125	2300	3750	3750
Volume de produit de l'exemple 1 en ml par 24 h.	4125	4125	4125	2250	3750	3750 (11 boîtes de 375ml)
Apport en azote g/24 h.	22	22	22	12	20	20

1) Etude de la tolérance du produit

Ont été retenus comme critères de tolérance :

TABLEAU I

MALADE	AGE	COEFFICIENT D'ABSORPTION DES MINI-PEPTIDES (N)	ALBUMINE	POIDS	AUTRES PARAMETRES METABOLIQUES	RESULTATS CLINIQUES
1.	52	96,5 %	31	33,4	Tous les paramètres sont restés ou montés dans les limites du normal ou se sont améliorés. Le bilan azoté s'est positivé dès le 2ème jour.	Excellente progression avec guérison.
2.	51	98,1 %	30,8	39	71	idem
3.	47	98,7 %	36,5	43,7	70	idem
4.	44	95,5 %	38	45,9	64	idem
5.	15	86,5 %	33	43,6	43	idem
6.	16	97,5 %	41	48	68	70